

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 55-000301

(43)Date of publication of application : 05.01.1980

(51)Int.Cl.

C07D401/06  
A61K 31/44  
// (C07D401/06  
C07D207/00  
C07D213/00 )

(21)Application number : 53-015673

(71)Applicant : YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 14.02.1978

(72)Inventor : KOJIMA ATSUO  
TAKENAKA TAKAICHI

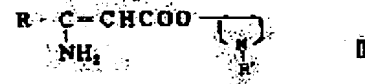
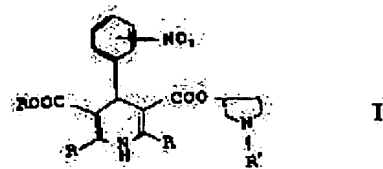
(54) 1,4-DIHYDROPYRIDINE-3,5-DICARBOXYLIC ESTER DERIVATIVE AND ITS PREPARATION

(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic ester derivative of formula I: (R is lower alkyl group; R' is H, lower alkyl, or aralkyl group), or its pharmaceutically acceptable salt.

EXAMPLE: 2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid-3-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)ester-5-methyl ester.

USE: Vasodilator and hypotensive actions, capable of producing prolonged drug actions in a small dose.

PROCESS: An acylacetate of the formula  $\text{RCOCH}_2\text{COOR}$  (R is lower alkyl group) is reacted with nitrobenzaldehyde and a compound of formula II: (R and R' are the same as described above).

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55-301

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 401/06  
A 61 K 31/44  
// (C 07 D 401/06  
207/00  
213/00 )

識別記号  
A B U

庁内整理番号  
6670-4C  
6617-4C  
7242-4C  
7138-4C

⑭ 公開 昭和55年(1980)1月5日

発明の数 2  
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑮ 1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボ  
ン酸エステル誘導体およびその製造法

⑯ 発明者 竹中登一

東京都北区赤羽台 4-17-18-  
807

⑰ 特 願 昭53-15673

⑰ 出 願 人 山之内製薬株式会社

⑱ 出 願 昭53(1978)2月14日

東京都中央区日本橋本町 2 丁目  
5 番地 1

⑲ 発 明 者 小嶋淳男

⑲ 代 理 人 佐々木晃一

埼玉県南埼玉郡白岡町大字実ヶ  
谷1086-2

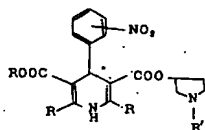
明 細 書

1. 発明の名称

1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン  
酸エステル誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 式



(式中 R は同一または異なった低級アルキ  
ル基を, R' は水素原子, 低級アルキル基  
またはアラルキル基を意味する。)

で示される 1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-  
ジカルボン酸エステル誘導体またはその医薬  
上許容される塩。

(2) (i) 式  $R\text{COCH}_2\text{COOR}$

(式中 R は同一または異なった低級アルキ  
ル基を意味する。)

で示されるアシル酢酸エステルを式




で示されるニトロベンズアルデヒドおよび式

$R-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{CHCOO}-$  (式中 R および R' は前記と同じ。)

で示される化合物と反応させるか, または

(ii) 式  $R\text{COCH}_2\text{COO}-$  (式中 R および R'

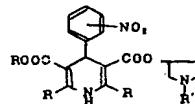
は前記と同じ) で示されるアシル酢酸エステ

ルを式  で示されるニトロベンズアル

デヒドおよび式  $R-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{CHCOOR}$  (式中 R は  
前記と同じ)

で示される化合物と反応させることを特徴と  
する

式

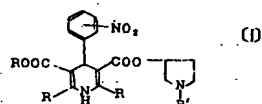


(式中 R および R' は前記と同じ)

で示される 1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸エステル誘導体またはその医薬上許容される塩の製造法。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式



で示される 1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸エステル誘導体またはその医薬上許容される塩並びにその製造法に関する。

上式 (I) 中の R は低級アルキル基を意味し、また R' は水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を意味する。低級アルキルとしては、たとえばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、イソブチル基を挙げることができる。式 (I) 中の R は全て同じであっても良く、また相互に異なることもできる。つぎにアラルキル基として挙げられるのはベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。

本発明で提供される化合物 (I) は血管拡張作用

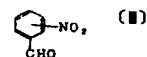
特開昭55-301(2)

および血圧降下作用を有しており、降圧剤および血管拡張剤特に冠および脳血管拡張剤として期待される新規有用な化合物である。殊に本発明の化合物は、生体内で代謝を受けにくい為少い投与量で薬効が発現し、且つ持続性である点に特徴がある。

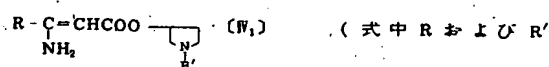
本発明の化合物 (I) を製造するには、通常

(i) 式  $\text{RCOCH}_2\text{COOR}$  (I<sub>1</sub>) (式中 R は前記と同じである。)

で示されるアシル酢酸エステルを式



で示されるニトロベンズアルデヒドおよび式



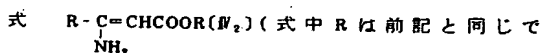
は前記と同じである。) で示される化合物と反応させるか、または

(ii) 式  $\text{RCOCH}_2\text{COO}$  (I<sub>2</sub>) (式中 R および

R' は前記と同じである。) で示されるアシル酢酸エステルを式



ニトロベンズアルデヒドおよび



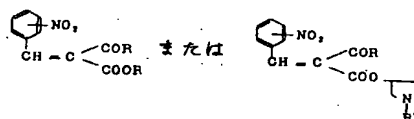
ある。) で示される化合物と反応させる。

この反応は、上記化合物 (I<sub>1</sub>) または (I<sub>2</sub>) とほぼ等モルの化合物 (II) およびほぼ等モルの化合物 (I<sub>1</sub>) または (I<sub>2</sub>) を混合加熱することによって行なわれる。反応溶媒は使用しなくともよいが、これを使用する場合には、たとえばアルコール、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水等が適当である。

なお、化合物 (I<sub>1</sub>) または (I<sub>2</sub>) は予め (化合物) 1字 3字減  
 $\text{R-COCH}_2\text{COO}$  (I<sub>2</sub>) または  $\text{R-COCH}_2\text{COOR}$  (I<sub>1</sub>)

とアンモニアとを反応させて得ることができる。そして、得られた化合物 (I<sub>1</sub>) または (I<sub>2</sub>) は一旦単離するか、あるいはせずして、化合物 (I<sub>1</sub>) または (I<sub>2</sub>) および (II) と反応させて目的化合物 (I) とすることができる。

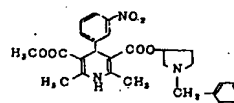
また、あらかじめ化合物 (I<sub>1</sub>) または (I<sub>2</sub>) と化合物 (II) とを反応させて得られる化合物



を一旦単離するか、せずして化合物 (I<sub>1</sub>) または (I<sub>2</sub>) と反応させても目的化合物 (I) に導くことができる。

以上の製造法によって得られた本発明の目的化合物 (I) は、たとえばカラムクロマトグラフィー等の通常の化学操作によって単離精製できる。つぎに本発明の目的化合物の製造法を実施例により説明する。

#### 実施例 1

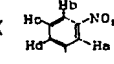



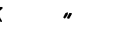

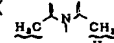





3-ニトロベンズアルデヒド 1.5g (0.01モル) と 1-ベンジル-3-アセトアセチルオキシピロリジン 2.6g (0.01モル) 及び  $\beta$ -アミノクロトン酸メチルエステル 1.3g (0.01モル) をイソプロピルアルコール 5 ml に溶かし 8 時間加熱還流する。溶媒を減圧下に溜去し得られた残留物を少量のクロロホルムに溶解させシリカゲルクロマトグラフィー (カラム直径 1.5 cm 高さ 20 cm, 溶離液約 200 ml) に付し溶出液を集め濃縮すると油状物の 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピロリジン-3,5-ジカルボン酸-3-(1-ベンジルピロリジン-3-イル) エステル-5-メチルエステル 3.4g

元素分析値 ( $C_{27}H_{29}N_3O_8$  として) :

	C %	H %	N %
理論値	65.98	5.95	8.55
実験値	65.69	5.83	8.47

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ ) :

$\delta$ : 7.28	(  )	He, 	m	6H
7.64	(  )	Hd	m	1H
8.0	(  )	Hb, double	d	1H
8.12	(  )	Ha	d	1H
3.64	( $CH_3-COO-$ )		s	3H
3.60	(  )		q	2H
2.33	(  )		s	6H
1.24~3.0	(  )		m	6H
5.09	(  )		m	2H
6.46	(  )		s	1H

なお、本実施例で使用した 1-ベンジル-3-アセトアセチルオキシピロリジンはつぎの方法で製造した。




1-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジン

8.8g (0.05モル) 中に触媒量の酢酸ナトリウム 0.1g を加えよく攪拌した後ジケテン 5.0g (0.06モル) をゆっくりに滴下する。続いて 80℃ で 3 時間、加熱攪拌する。冷後減圧蒸留により 130 ~ 135°C / 0.1 mmHg の溜分 10.3g を得る。

元素分析値 ( $C_{15}H_{19}NO_2$  として)

	C %	H %	N %
理論値	68.94	7.33	5.36
実験値	68.81	7.20	5.05

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 7.6	(  )	s 5H	3.38	( $-COCH_2-COO-$ )	s 2H
5.22	( $-COO-$ )	m 1H	1.6~3.0	(  )	m 6H
3.60	(  )	q 2H	2.2	( $CH_3-CO-$ )	s 3H

代理人 佐々木 晃

昭 56 2.26 発行

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和 53 年特許願第 15673 号 (特開昭 55-30/ 号 昭和 55 年 1 月 6 日 発行公開特許公報 55-4 号掲載) については特許法第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。

Int.Cl.	識別 記号	庁内整理番号
C07D401/06	ABU	6670 4C
A61K 31/44		6617 4C
11(C07D401/06		
207/00		7242 4C
213/00 )		7138 4C

手 続 補 正 書 (自発)

昭和 55 年 11 月 27 日

特許庁長官 島 田 春 樹 殿

1. 事 件 の 表 示 昭和 53 年特許願第 15673 号
2. 発 明 の 名 称

1, 4-ジヒドロビリジノ-3, 5-ジカルボン酸  
エステル誘導体およびその製造法

3. 補 正 を す る 者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 5 番地 1

名 称 (667) 山之内製薬株式会社

代表者 森 岡 茂 夫

4. 代 理 人

住 所 東京都板橋区小豆沢 1 丁目 1 番 8 号

山之内製薬株式会社 特許部

氏 名 (0067) 佐々木 晃 一

5. 補 正 の 対 象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

- 1 -



## 6. 補 正 の 内 容

- (1) 明細書第 4 頁第 6 行の「特徴がある。」の後に行を改めて次の記載および表を加入する。

「本発明化合物の血圧降下作用について、塩基性エステル部分を有する公知の 1, 4-ジヒドロビリジノ-3, 5-ジカルボン酸 3-メチルエステル-5- $\beta$ -(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル塩酸塩 (化合物 A) (アメリカ特許第 3,985,758 号) と比較した結果を次表に記すが、これから明らかなように本願発明化合物はすぐれた血圧降下作用を有する。

### 測定方法

高血圧自然発症雄ラット (岡本-青木種) に、検体を 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁した液を経口投与 (5 ml/Kg) し、収縮期血圧と心拍数をナルコ電子血圧装置 (商品名 PE-300) を用い、尾容法で測定した。

表 1. 高血圧自然発症雄ラットにおける降圧作用

検 体 (mg/kg)	用 量 (mg/kg)	動物数	測定項目	投与前	1時間後	投与後の血酸化	
						2時間後	3時間後
本発明化合物 (発明例 1 の化合物の塩酸塩)	3	10	収縮期血圧 (mmHg)	213 $\pm$ 168	-61 $\pm$ 146	-49 $\pm$ 117	-34 $\pm$ 83
			心 拍 数 (B/分)	388 $\pm$ 126	23 $\pm$ 219	9 $\pm$ 155	-22 $\pm$ 214
	10	9	収縮期血圧 (mmHg)	204 $\pm$ 173	-99 $\pm$ 148	-83 $\pm$ 133	-79 $\pm$ 151
			心 拍 数 (B/分)	377 $\pm$ 168	68 $\pm$ 129	60 $\pm$ 130	37 $\pm$ 174
化 合 物 A	10	10	収縮期血圧 (mmHg)	196 $\pm$ 118	-41 $\pm$ 67	-39 $\pm$ 83	-28 $\pm$ 78
			心 拍 数 (B/分)	380 $\pm$ 125	21 $\pm$ 314	36 $\pm$ 275	-9 $\pm$ 227
	30	10	収縮期血圧 (mmHg)	190 $\pm$ 121	-82 $\pm$ 117	-71 $\pm$ 189	-78 $\pm$ 161
			心 拍 数 (B/分)	363 $\pm$ 175	93 $\pm$ 184	63 $\pm$ 227	41 $\pm$ 259